

COL·LISIONS CANCERÍGENES

LA PAUSA DE LA RNAPII EN EL FENOMEN DE COL·LISIÓ ENTRE LES MAQUINÀRIES DE TRANSCRIPCIÓ I REPLICACIÓ

Introducció

La RNA polimerasa II (RNAPII) és un enzim trobat en eucariotes que catalitza la transcripció del DNA. Tot i la seva gran rellevància, els mecanismes pels quals la pausa de la RNAPII actua generant inestabilitat genètica encara no estan del tot clars. Aquest treball està centrat en l'estudi d'un tipus de col·lisions que es dona entre la RNAPII i la DNA polimerasa durant la fase S del cicle cel·lular; on la pausa de la RNAPII interfereix en el procés de replicació, causant la parada de la forquilla de replicació i inestabilitat genètica. [1] Les marques d'histones tenen un paper força important en aquest fenomen, i són importants per entendre les interaccions entre els mecanismes de transcripció i replicació.

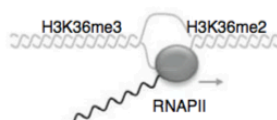
Objectius

- Determinar el paper de la RNAPII en la inestabilitat genètica, concretament en el fenomen de col·lisió entre la DNA polimerasa i la RNA polimerasa II.
- Establir una possible relació entre la metilació d'histones que es dona en la replicació i transcripció, en relació al fenomen de col·lisió.
- Determinar diversos mecanismes implicats en un possible tractament per evitar aquest tipus de col·lisions, i en cas que sigui possible, trobar una possible relació entre ells.

Paper de la H3K36 en la transcripció

Histone methyltransferases (HMT)

dHypB → H3K36me3
dMes-4 → H3K36me2



Adaptat de Lin i Pasero [1]

Paper de la H3K36 en la replicació del DNA

Histone methyltransferases (HMT)

??? → H3K36me1

Pas 1: Reconeixement de l'origen: Unió de ORC
Inici fase G1

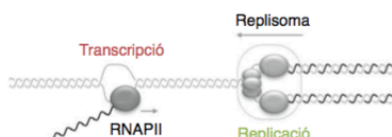


Pas 2: Selecció/ Activació
Transició G1/S



Adaptat de Humbert [2]

Col·lisions entre la DNA polimerasa i la RNAPII



Adaptat de Lin i Pasero [1]

Convergència de la RNAPII i la DNA polimerasa mentre viatgen per la doble cadena de DNA, causant interferència entre les dues maquinàries de transcripció i replicació.

Col·lisió per direccions oposades entre les dues polimerases, induint la l'aturada de la forquilla de replicació.

Les forquilles de replicació aturades són estructures fràgils, causants d'una possible inducció de recombinació homòloga, produint inestabilitat genètica i càncers.

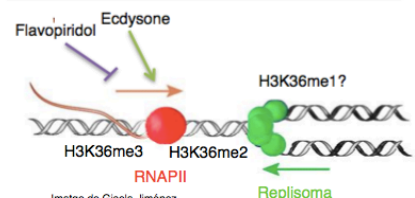
Com podem evitar-ho?

Estudis que es podrien aplicar per estudiar la dinàmica de la RNAPII en el fenomen de col·lisió, per aprofundir en el coneixement de la regulació entre les maquinàries de replicació i transcripció.

Inducció de la pausa de la RNAPII mitjançant **Flavopiridol**. S'ha vist que inhibeix la kinasa Cdk9/P-TEFb, bloquejant l'elongació de la RNAPII. [3]

Inducció de l'elongació de la RNAPII mitjançant **Ecdysone**. S'ha vist que promou l'activació gènica. [4]

Anticorrelació en marques de H3K36me3/me1, suggereix funcions oposades per aquests dos estats de metilació → alternança entre replicació i transcripció. [5]



Imatge de Gisela Jiménez

Discussió

- El paper de la pausa de la RNAPII (a través de NELF i DSIF) en la inestabilitat genètica pot ser degut a la col·lisió en direcció oposada amb la forquilla de replicació, que al ser induïda la seva parada, genera recombinació homòloga descontrolada, trobada en cèl·lules canceroses. La pausa de la RNAPII és una causa de la interferència entre la replicació (H3K36me1) i transcripció (H3K36me2/3).
- Es podria estudiar el marcatge de H3K36me3 i -me1 en cèl·lules tractades amb FP i Ecd, i mirar la variació dels diferents nivells de metilació en funció de si s'ha induït la pausa o l'elongació de la RNAPII, i veure si això té algun efecte en l'activació de la replicació.
- L'anticorrelació que suporta la idea que la marca de H3K36me1 es dona quan la RNAPII no està transcrivint és podria corroborar millor estudiant directament la unió de Cdc45, ja que la seva unió només es dona en l'activació de la replicació.

Bibliografia

- [1] Yea-Lih L., Pasero P. (2011). Interference Between DNA Replication and Transcription as a Cause of Genomic Instability. *Current Genomics*, 2012, Vol. 13, No.1.
- [2] Humbert P. (2013) Rapport de stage: Structure des chromosomes et origines de replication. Université Paul Sabatier III
- [3] Henriques T, Gilchrist DA, Nechaev S, Bern M, Muse GW, Burkholder A, Fargo DC, Adelman K (2013) Stable Pausing by RNA Polymerase II Provides an Opportunity to Target and Integrate Regulatory Signals. *Molecular Cell* 52, 517–528.
- [4] Shlyueva D, Stelzer C, Gerlach D, Yáñez-Cuna JO, Rath M, Boryń LM, Cosmas DA, Stark A (2013) Hormone-Responsive Enhancer-Activity Maps Reveal Predictive Motifs, Indirect Repression, and Targeting of Closed Chromatin. *Molecular Cell* 54, 180–192.
- [5] Pryde F, Devanshi J., Kerr A., Curley R., Mariotti FR., Vogelauer M. (2009) H3K36 Methylation Helps Determine the Timing of Cdc45 Association with Replication Origins. *PLoS ONE*, Vol. 4, Issue 6.